

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

FLIXOTIDE

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Fluticasone propionate **50** micrograms/DOSE
Fluticasone propionate : C₂₅ H₃₁ F₃ O₅ S = 500.6

S-Fluoromethyl 6α-9α-difluoro-11β, 17α-dihydroxy-16α-methyl-3-oxoandrost-1,4-diene-17β-carbothioate 17-propionate.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Εκνέφωμα ρινικό σταθερών δόσεων.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Flixotide Aqueous Nasal ενδείκνυται για την προφύλαξη και θεραπεία της εποχιακής αλλεργικής ρινίτιδας περιλαμβανομένου του πυρετού εκ χόρτου. Επίσης για την προφύλαξη και θεραπεία της χρόνιας ρινίτιδας μόνο σε ενήλικες.

Σε ασθενείς με αλλεργική ρινίτιδα, το Flixotide Aqueous Nasal Spray ενδείκνυται επίσης για την ανακούφιση από το συνοδό άλγος και το αίσθημα πίεσης στους παραρρινίους κόλπους.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Flixotide Aqueous Nasal Spray χορηγείται μόνο ενδορινικά.

1* *Ενήλικοι και παιδιά άνω των 12 ετών για την προφύλαξη και θεραπεία της εποχιακής αλλεργικής ρινίτιδας:*

Δύο ψεκασμοί στο κάθε ρουθούνι μία φορά την ημέρα, προτιμότερο το πρωί. Μερικές φορές μπορεί να χρειασθούν δύο ψεκασμοί στο κάθε ρουθούνι δύο φορές την ημέρα. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τους τέσσερις ψεκασμούς στο κάθε ρουθούνι. Η διάρκεια θεραπείας συνήθως είναι 2-4 εβδομάδες, αλλά δύναται ο θεράπων ιατρός να καθορίσει την διάρκεια θεραπείας ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς.

2* *Ηλικιωμένοι ασθενείς:*

Χορηγείται η κανονική δόση των ενηλίκων.

3* Παιδιά κάτω των 12 ετών:

Για την προφύλαξη και θεραπεία της εποχιακής αλλεργικής ρινίτιδας σε παιδιά 4-11 ετών:

Ενας ψεκασμός στο κάθε ρουθούνι μία φορά την ημέρα, προτιμότερο το πρωί. Μερικές φορές μπορεί να χρειασθεί ένας ψεκασμός στο κάθε ρουθούνι δύο φορές την ημέρα. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τους δύο ψεκασμούς στο κάθε ρουθούνι. Η διάρκεια θεραπείας δεν πρέπει να υπερβαίνει τις δύο (2) εβδομάδες.

Για πλήρη θεραπευτικά αποτελέσματα η τακτική χρήση είναι απαραίτητη. Η μη εμφάνιση δράσης πρέπει να εξηγηθεί στον ασθενή καθώς επίσης και το ότι η μέγιστη ανακούφιση επιτυγχάνεται 3-4 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας.

4.3 Αντενδείξεις

Το Flixotide Aqueous Nasal Spray αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του. Λοιμώξεις αναπνευστικού. Ενεργός ή λανθάνουσα φυματίωση. Πρόσφατες χειρουργικές επεμβάσεις ή τραυματισμοί στην περιοχή της ρινός ή του στοματοφάρυγγα. Έλκος στομάχου, έλκος δωδεκαδακτύλου.

Τα κατωτέρω αναφέρονται γενικώς για τα συστηματικώς δρώντα κορτικοστεροειδή: Περιλαμβάνουν σημαντικό αριθμό νοσημάτων και παθολογικών καταστάσεων. Θα πρέπει όμως πάντα να σταθμίζεται ο δυνητικός κίνδυνος, σε σχέση με το προσδωκόμενο ευεργετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι σημαντικότερες από αυτές είναι: Γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, απλούς οφθαλμικός έρπητας, γλαύκωμα, εκσεσημασμένη οστεοπόρωση, σακχαρώδης διαβήτης, ψυχώσεις, αμέσως πριν και μετά προφυλακτικό εμβολιασμό, καρδιοπάθεια ή υπέρταση με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, συστηματική μυκητίαση, φυματίωση, βαριά νεφροπάθεια, λοιμώδη νοσήματα, αιμορραγική διάθεση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Τοπική λοίμωξη: Σε λοιμώξεις των ρινικών αεροφόρων οδών πρέπει να γίνεται η κατάλληλη θεραπεία χωρίς να θεωρείται αντένδειξη η χρήση του Flixotide Aqueous Nasal Spray.

Το μέγιστο όφελος από το Flixotide Aqueous Nasal Spray, μπορεί να μην επιτευχθεί παρά μόνο μετά από αρκετές ημέρες θεραπείας.

Χρειάζεται προσοχή όταν γίνεται μεταφορά ασθενών από συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή στο Flixotide Aqueous Nasal Spray αν υπάρχει υποψία επινεφριδιακής ανεπάρκειας.

Παρότι το Flixotide Aqueous Nasal Spray στις περισσότερες περιπτώσεις ελέγχει την εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα, σε εξαιρετικές περιπτώσεις αφύσικα έντονης έκθεσης σε καλοκαιρινά αλλεργιογόνα, χρειάζεται κατάλληλη συμπληρωματική θεραπεία, ιδιαίτερα για τον έλεγχο των οφθαλμικών συμπτωμάτων.

Έχουν αναφερθεί συστηματικές δράσεις με ρινικά κορτικοστεροειδή, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις που συνταγογραφούνται για παρατεταμένες περιόδους. Οι δράσεις αυτές είναι πολύ λιγότερο πιθανό να εμφανισθούν από ότι με τα από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή και μπορεί να διαφέρουν σε μεμονωμένους ασθενείς καθώς και μεταξύ διαφορετικών σκευασμάτων κορτικοστεροειδών.

Τα κατωτέρω αναφέρονται γενικώς για τα συστηματικώς δρώντα κορτικοστεροειδή:

Η μακροχρόνια χορήγηση γλυκοκορτικοειδών οδηγεί, όπως προαναφέρθηκε σε καταστολή του άξονα ΥΥε, δηλαδή σε αναστολή της φλοιοεπινεφριδικής λειτουργίας. Ο βαθμός της αναστολής αυτής εξαρτάται από τη δόση, την ισχύ του χορηγούμενου κορτικοστεροειδούς, τη συχνότητα και τον χρόνο χορήγησής του στη διάρκεια του 24ώρου, την ημιπερίοδο ζωής του στους ιστούς και την συνολική χρονική διάρκεια της θεραπείας. Σημειώνεται ότι η κατασταλτική ενέργεια των γλυκοκορτικοειδών στον άξονα ΥΥε είναι εντονότερη και πιο παρατεταμένη όταν χορηγούνται τις νυκτερινές ώρες. Σε φυσιολογικά άτομα δόση 1 mg δεξαμεθαζόνης χορηγούμενης τη νύχτα αναστέλει την έκκριση της φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης της υπόφυσης για 24 ώρες. Αιφνίδια ή απότομη μείωση της δόσης των γλυκοκορτικοειδών ενδέχεται να προκαλέσει “σύνδρομο αποστέρησης” που χαρακτηρίζεται από οξεία φλοιοεπινεφριδική ανεπάρκεια με μυϊκή αδυναμία, υπόταση, υπογλυκαιμία, ναυτία, εμέτους, ανησυχία, μυαλγίες, αρθραλγίες.

Μία μελέτη φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων σε υγιή άτομα έδειξε ότι η ριτοναβίρη (ένας εξαιρετικά ισχυρός αναστολέας του κυττοχρώματος P450 3A4) μπορεί να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα, με αποτέλεσμα σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό. Κατά τη διάρκεια χρήσης του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία υπάρχουν αναφορές κλινικά σημαντικών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων σε ασθενείς που έλαβαν προπιονική φλουτικαζόνη και ριτοναβίρη, με αποτέλεσμα συστηματικές δράσεις των κορτικοστεροειδών περιλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και επινεφριδιακή καταστολή. Επομένως η ταυτόχρονη χρήση προπιονικής φλουτικαζόνης και ριτοναβίρης πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν το δυνητικό όφελος προς τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου των συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών των κορτικοστεροειδών.

Μπορεί να εμφανισθούν συστηματικές δράσεις από τα ρινικά κορτικοστεροειδή, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις χορηγούμενες για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα. Οι δράσεις αυτές ποικίλουν μεταξύ των ασθενών, καθώς και μεταξύ διαφορετικών σκευασμάτων κορτικοστεροειδών (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

Καθυστέρηση της ανάπτυξης έχει αναφερθεί σε παιδιά που ελάμβαναν ορισμένα ρινικά κορτικοστεροειδή στις εγκεκριμένες δόσεις τους. Συνιστάται να ελέγχεται τακτικά το ύψος των παιδιών που λαμβάνουν παρατεταμένη θεραπεία με ρινικά κορτικοστεροειδή. Εάν η ανάπτυξη καθυστερεί, θα πρέπει να γίνεται επανεξέταση της θεραπευτικής αγωγής, με στόχο την μείωση της δόσης του ρινικού κορτικοστεροειδούς, εάν είναι δυνατόν, στη χαμηλότερη δόση η οποία διατηρεί τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Επιπλέον, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης του ασθενούς από ειδικό παιδίατρο.

Η θεραπεία με υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις ρινικών κορτικοστεροειδών μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική καταστολή των επινεφριδίων. Εάν υπάρχει ένδειξη χορήγησης κορτικοστεροειδών σε δόσεις υψηλότερες από τις συνιστώμενες, τότε θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επιπρόσθετης χορήγησης συστηματικών κορτικοστεροειδών κατά τη διάρκεια περιόδων στρες ή προγραμματισμένων χειρουργικών επεμβάσεων (βλέπε παράγραφο 5.1 για στοιχεία σχετικά με την ενδορρινική προπιονική φλουτικαζόνη).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.

Υπό κανονικές συνθήκες, μετά από χορήγηση εισπνοών προπιονικής φλουτικαζόνης επιτυγχάνονται χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα, λόγω του αυξημένου μεταβολισμού πρώτης διόδου και της μεγάλης συστηματικής κάθαρσης που επιτυγχάνεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 στο έντερο και το ήπαρ. Επομένως κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με τη προπιονική φλουτικαζόνη είναι απίθανο να εμφανισθούν.

Μία μελέτη φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων σε υγιή άτομα έδειξε ότι η ριτοναβίρη (ένας εξαιρετικά ισχυρός αναστολέας του κυττοχρώματος P450 3A4) μπορεί να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις προπιονικής φλουτικαζόνης στο πλάσμα, με αποτέλεσμα σημαντικά μειωμένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό. Κατά τη διάρκεια χρήσης του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία υπάρχουν αναφορές κλινικά σημαντικών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων σε ασθενείς που έλαβαν προπιονική φλουτικαζόνη και ριτοναβίρη, με αποτέλεσμα συστηματικές δράσεις κορτικοστεροειδών περιλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και επινεφριδιακή καταστολή. Επομένως η ταυτόχρονη χρήση προπιονικής φλουτικαζόνης και ριτοναβίρης θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν το δυνητικό όφελος προς τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου των συστηματικών παρενεργειών των κορτικοστεροειδών.

Μελέτες έχουν δείξει ότι άλλοι αναστολείς του κυττοχρώματος P450 3A4 προκαλούν αμελητέες (ερυθρομυκίνη) ή μικρές (κετοконаζόλη) αυξήσεις στη συστηματική έκθεση στη προπιονική φλουτικαζόνη χωρίς αξιοσημείωτες μειώσεις στις συγκεντρώσεις κορτιζόλης στον ορό. Παρόλα αυτά χρειάζεται προσοχή όταν συγχρησιμοποιούνται ισχυροί αναστολείς του κυττοχρώματος P450 3A4 (π.χ. κετοконаζόλη) καθώς υπάρχει ο δυνητικός κίνδυνος για αυξημένη συστηματική έκθεση στη προπιονική φλουτικαζόνη.

Τα κατωτέρω αναφέρονται γενικώς για τα συστηματικώς δρώντα κορτικοστεροειδή: Με φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, εφεδρίνη και ριφαμπικίνη μειώνεται η δραστηριότητά τους. Το οινόπνευμα και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ενισχύουν την ελκογόνο δράση τους. Με καλιοπενικά διουρητικά ενισχύεται η υποκαλιαιμία, ενώ με δακτυλίτιδα αυξάνεται ο κίνδυνος τοξικού δακτυλιδισμού (από καλιοπενία). Μειώνουν ή ενισχύουν τη δράση των κουμαρινικών αντιπηκτικών. Με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά από του στόματος απαιτείται αύξηση των δόσεων τους.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία ασφάλειας στην εγκυμοσύνη.

Σε μελέτες αναπαραγωγής πειραματόζων, τυπικές ανεπιθύμητες ενέργειες των δραστικών κορτικοστεροειδών παρατηρούνται μόνο όταν χορηγούνται συστηματικά μεγάλες δόσεις. Κατ' ευθείαν ενδορινική εφαρμογή θεωρείται σαν ελάχιστη συστηματική έκθεση.

Όπως με άλλα φάρμακα, η χρήση του Flixotide Aqueous Nasal Spray κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας απαιτεί τη στάθμιση του οφέλους έναντι των πιθανών κινδύνων που συνδέονται με τη χρήση του φαρμάκου ή οποιασδήποτε εναλλακτικής θεραπείας.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την έκκριση προπιονικής φλουτικαζόνης στο μητρικό γάλα. Όταν μετά από υποδόρια χορήγηση προπιονικής φλουτικαζόνης σε θηλάζοντες επίμυς, τα επίπεδα του φαρμάκου που ανευρίσκονταν στο πλάσμα ήταν ικανά να μετρηθούν, υπήρχαν ενδείξεις παρουσίας του στο μητρικό γάλα. Εν τούτοις, σε ασθενείς που χρησιμοποίησαν ενδορινικά η προπιονική φλουτικαζόνη στις συνιστώμενες δόσεις, οι στάθμες της στο πλάσμα ήταν χαμηλές.

Να χρησιμοποιείται κατά την περίοδο της γαλουχίας μόνον αν το όφελος υπερτερεί των πιθανών κινδύνων για τη μητέρα και το έμβρυο.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Θεωρείται απίθανο να εμφανισθεί κάποια επίδραση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται παρακάτω ανά οργανικό σύστημα του σώματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνά ($\geq 1/10$), συχνά ($\geq 1/100$ και $< 1/10$), όχι συχνά ($\geq 1/1.000$ και $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$) και $< 1/1.000$), πολύ σπάνια ($< 1/10.000$) περιλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών. Οι πολύ συχνές, συχνές και όχι συχνές ανεπιθύμητες ανεπιθύμητες ενέργειες υπολογίσθηκαν από στοιχεία κλινικών μελετών. Οι σπάνιες και πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες υπολογίσθηκαν από στοιχεία αυθόρμητων αναφορών.

Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος

Πολύ σπάνια: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αναφυλαξία/αναφυλακτικές αντιδράσεις, βρογχόσπασμος, δερματικό εξάνθημα, οίδημα προσώπου ή γλώσσας

Διαταραχές νευρικού συστήματος

Συχνά: Κεφαλαλγία, δυσάρεστη γεύση, δυσάρεστη οσμή.

Όπως και με άλλους ρινικούς ψεκαστήρες δυσάρεστη γεύση και οσμή και κεφαλαλγία έχουν αναφερθεί.

Οφθαλμικές διαταραχές

Πολύ σπάνια: Γλαύκωμα, αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, καταρράκτης

Μετά από παρατεταμένη θεραπεία έχει διαπιστωθεί ένας πολύ μικρός αριθμός αυθόρμητων αναφορών. Ωστόσο κλινικές μελέτες διάρκειας μέχρι και ενός έτους έδειξαν ότι η ενδορινική προπιονική φλουτικαζόνη δεν σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα οφθαλμικών διαταραχών περιλαμβανομένων του καταρράκτη, της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης ή του γλαυκώματος.

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές

Πολύ συχνά: Επίσταξη

Συχνά: Ρινική ξηρότητα, ρινικός ερεθισμός, ξηρότητα φάρυγγος, ερεθισμός φάρυγγος.

Πολύ σπάνια: Διάτρηση του ρινικού διαφράγματος.

Όπως με άλλους ρινικούς ψεκαστήρες, έχουν αναφερθεί ξηρότητα και ερεθισμός του ρινοφάρυγγα και επίσταξη. Περιστατικά διάτρησης του ρινικού διαφράγματος με τη χρήση ενδορινικών κορτικοστεροειδών έχουν επίσης αναφερθεί.

Στις συνιστώμενες δόσεις δεν αναφέρεται εμφάνιση συστηματικών εκδηλώσεων. Σε ευαίσθητα άτομα ή μετά από μακρά χρήση ή χορήγηση μεγάλων δόσεων είναι δυνατόν να προκληθεί καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υποφύσεως-επινεφριδίων και ακόμη να εμφανιστούν συμπτώματα συνδρόμου CUSHING.

Τοπικώς στην ρίνα, το στόμα ή τον φάρυγγα μπορεί να αναπτυχθεί μυκητίαση από μονιλία ή ασπέργιλο. Καύσος ή εξελκώσεις ρινικού βλεννογόνου, πταρμός, βράγχος φωνής.

Κατά τη διάρκεια ή μετά την μετάβαση από την συστηματική στην διά εισπνοών κορτιζοθεραπεία είναι δυνατόν να εμφανισθούν συστηματικές εκδηλώσεις, όπως αρθραλγίες, μυαλγίες, κατάθλιψη. Έχουν περιγραφεί ηωσινοφιλικές πνευμονικές διηθήσεις και ακόμη έχουν συμβεί θάνατοι από επινεφριδιακή ανεπάρκεια.

Τα κατωτέρω αναφέρονται γενικώς για τα συστηματικώς δρώντα κορτικοστεροειδή: Τόσο τα φυσικά γλυκορτικοστεροειδή, όσο και τα συνθετικά τους παράγωγα σε ισοδύναμες δόσεις έχουν ισόβαθμες ανεπιθύμητες ενέργειες. Έτσι η μακροχρόνια κυρίως χορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τις οποίες οι κυριότερες είναι: Ιατρογενές σύνδρομο CUSHING, κατακράτηση νατρίου και ύδατος, υποκαλιαιμία, υπέρταση, αρνητικό ισοζύγιο αζώτου και ασβεστίου με οστεοπόρωση, πεπτικό έλκος, ψυχωσικές εκδηλώσεις, αύξηση ενδοφθάλμιας πίεσης και γλαύκωμα, καταρράκτης, ευαισθησία στις λοιμώξεις και εξάπλωση μικροβιακών φλεγμονών, αναστολή σωματικής ανάπτυξης στα παιδιά, καλοήγησ ενδοκρανιακή υπέρταση, απορρύθμιση σακχαρώδη διαβήτη, αναστολή της φλοιοεπινεφριδικής λειτουργίας, συγκάλυψη οξείας χειρουργικής κοιλίας (αθόρυβη περιτονίτιδα σε περιπτώσεις διάτρησης).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τις επιδράσεις οξείας ή χρόνιας υπερδοσολογίας με Flixotide Aqueous Nasal Spray. Ενδορινική χορήγηση 2 mg προπιονικής φλουτικαζόνης δυο φορές την ημέρα για επτά ημέρες σε υγιείς εθελοντές δεν είχε επίδραση στη λειτουργία του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση - επινεφρίδια.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Είναι τοπικά χορηγούμενο κορτικοστεροειδές.

Η προπιονική φλουτικαζόνη χορηγούμενο ενδορινικά έχει χαμηλή ή ανύπαρκτη κατασταλτική δράση στον άξονα υποθάλαμος - υπόφυση – επινεφρίδια.

Με ενδορινική χορήγηση προπιονικής φλουτικαζόνης (ημερήσια δόση 200 µg), δεν παρατηρείται ουσιώδης μεταβολή στην AUC της κορτιζόλης ορού 24ώρου, συγκριτικά με εικονικό φάρμακο (λόγος 1.01, με όρια εμπιστοσύνης στο επίπεδο του 90% από 0.9 έως 1.14).

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παραλλήλων ομάδων μελέτη αξιολόγησης της ανάπτυξης, διάρκειας 1 έτους, σε παιδιά προσχολικής ηλικίας 3 έως 9 ετών (56 ασθενείς έλαβαν ενδορινική προπιονική φλουτικαζόνη και 52 έλαβαν εικονικό φάρμακο), δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ρυθμό ανάπτυξης ασθενών που έλαβαν ενδορινική προπιονική φλουτικαζόνη (200 μικρογραμμάρια την ημέρα, ρινικό σπρέϋ) συγκριτικά με εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ο εκτιμώμενος ρυθμός ανάπτυξης κατά τη διάρκεια ενός έτους θεραπείας ήταν 6,20 cm/έτος (SE=0,23) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 5,99 cm/έτος (SE=0,23) στην ομάδα της προπιονικής φλουτικαζόνης. Η μέση διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας ως προς το ρυθμό ανάπτυξης μετά από ένα χρόνο ήταν 0,20 cm/έτος (SE=0,28, 95% CI= -0,35, 0,76). Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις κλινικά σημαντικών μεταβολών στην λειτουργία του άξονα ΥΥΕ ή στην οστική πυκνότητα, όπως αξιολογήθηκαν με 12ωρη μέτρηση της απέκκρισης κορτιζόλης στα ούρα και με τη μέθοδο απορροφησιομετρίας διπλής ενέργειας ακτίνων-Χ (DEXA), αντίστοιχα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Με ενδορρινική χορήγηση προπιονικής φλουτικαζόνης σε ημερήσια δόση 200 µg, η μέγιστη συγκέντρωση ορού μετά την αποκατάσταση φαρμακοκινητικής ισορροπίας είναι μη μετρήσιμη στα περισσότερα άτομα (<0.01 ng/mL). Η υψηλότερη τιμή C_{max} που έχει καταγραφεί ήταν 0.017 ng/mL. Η άμεση απορρόφηση δια του ρινικού βλεννογόνου είναι αμελητέα λόγω του χαμηλού βαθμού υδατοδιαλυτότητας και το μεγαλύτερο μέρος της δόσης καταπίνεται. Όταν το φάρμακο χορηγείται από το στόμα, η συστηματική έκθεση είναι <1%, λόγω της περιορισμένης απορρόφησης και του προσυστηματικού μεταβολισμού. Συνεπώς, η συνολική συστηματική απορρόφηση που προκύπτει από την απορρόφηση δια του ρινικού βλεννογόνου και δια του γαστρεντερικού είναι αμελητέα..

Κατανομή

Μετά την αποκατάσταση φαρμακοκινητικής ισορροπίας η προπιονική φλουτικαζόνη παρουσιάζει μεγάλο όγκο κατανομής (περίπου 318 L). Το ποσοστό δέσμευσης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι σχετικά υψηλό (91%).

Μεταβολισμός:

Η προπιονική φλουτικαζόνη καθαίρεται ταχύτατα από την συστηματική κυκλοφορία, κυρίως μέσω ηπατικού μεταβολισμού προς ένα ανενεργό καρβοξυλικό μεταβολίτη, από το ένζυμο CYP3A4 του κυττοχρώματος P450. Η ποσότητα του φαρμάκου που καταπίνεται υπόκειται επίσης σε εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, όπως η κετοконаζόλη και η ριτοναβίρη, δεδομένου ότι υπάρχει πιθανότητα αυξημένης συστηματικής έκθεσης στη προπιονική φλουτικαζόνη.

Αποβολή

Με ενδοφλέβια χορήγηση, ο ρυθμός αποβολής της προπιονικής φλουτικαζόνης είναι γραμμικός για δοσολογικό εύρος 250 – 1000 µg και χαρακτηρίζεται από υψηλή τιμή κάθαρσης πλάσματος (1.1 L/min). Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος ελαττώνεται κατά 98% περίπου εντός 3-4 ωρών και μόνο οι χαμηλές συγκεντρώσεις πλάσματος συσχετίζονται με τον χρόνο τελικής ημιζωής των 7.8 ωρών. Η νεφρική κάθαρση της προπιονικής φλουτικαζόνης είναι αμελητέα (<0.2%) και αφορά τον καρβοξυλικό μεταβολίτη σε ποσοστό μικρότερο του 5%. Η βασική οδός αποβολής της προπιονικής φλουτικαζόνης και των μεταβολιτών της είναι μέσω της χολής.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε τοξικολογικές μελέτες διαπιστώθηκαν οι τυπικές επιδράσεις των δυναμικών κορτικοστεροειδών και αυτές μόνο με τη χορήγηση υπερβολικών δόσεων σε σχέση με τις συνιστώμενες θεραπευτικές. Με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε μελέτες τοξικότητας, μελέτες αναπαραγωγής ή μελέτες τερατογένεσης δεν παρατηρήθηκαν νέες επιδράσεις. Η προπιονική φλουτικαζόνη σε μελέτες *in vitro* και *in vivo* δεν προκάλεσε μεταλλάξεις και σε πειραματόζωα δεν προκάλεσε τη δημιουργία νεοπλασμάτων. Στα πειραματόζωα δεν προκαλεί ερεθισμό και ευαισθητοποίηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Dextrose anhydrous, Avicel RC 591 (microcrystalline cellulose + carboxymethyl cellulose sodium), phenethyl alcohol, benzalkonium chloride, polysorbate 80, dilute hydrochloric acid, water purified.

6.2 Ασυμβατότητες

Τίποτε δεν έχει αναφερθεί.

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Ανακινείται ελαφρά πριν τη χρήση.

Το Flixotide Aqueous Nasal Spray διατηρείται σε θερμοκρασία κάτω των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φέρεται σε γυάλινη φιάλη χρώματος φαιοκίτρινου που περιέχει 8G για 60 δοσιμετρικούς ψεκασμούς.

Η φιάλη προσαρμόζεται με δοσιμετρικό ψεκαστήρα.

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Υπάρχει εσώκλειστη οδηγία χρήσης για τον ασθενή.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δικαιούχος : Glaxo Group Ltd England

Υπεύθυνος Κυκλοφορίας στην Ελλάδα:

GlaxoSmithKline α.ε.β.ε. - Λ. Κηφισίας 266 - Χαλάνδρι 152 32

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

25.10.1990

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ